

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平9-176049

(43)公開日 平成9年(1997)7月8日

(51)Int.Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 47/32			A 6 1 K 47/32	N
9/06			9/06	B
9/70	3 3 7		9/70	3 3 7
	3 6 3			3 6 3
31/165			31/165	

審査請求 未請求 請求項の数4 F D (全 11 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平8-299624

(22)出願日 平成8年(1996)10月24日

(31)優先権主張番号 特願平7-299163

(32)優先日 平7(1995)10月24日

(33)優先権主張国 日本 (J P)

(71)出願人 000102980

リンテック株式会社

東京都板橋区本町23番23号

(72)発明者 鈴木 栄次

神奈川県平塚市徳延114 徳延ハイツ

(72)発明者 岡部 秀晃

神奈川県茅ヶ崎市菱沼2-2-2

(72)発明者 小暮 正男

埼玉県北足立郡吹上町新宿1-199-4

(72)発明者 齋藤 隆則

埼玉県三郷市さつき平2-2-2 604号

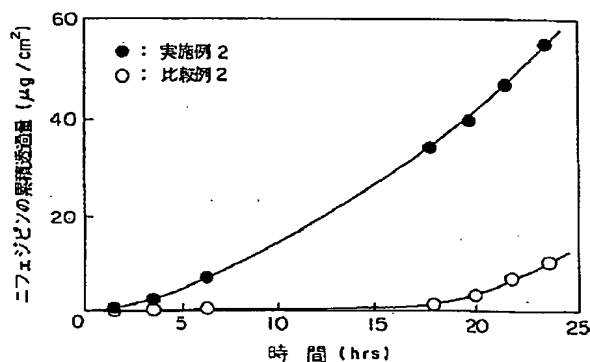
(74)代理人 弁理士 内山 充

(54)【発明の名称】 ゲル製剤組成物及びゲル製剤

(57)【要約】

【課題】製剤中の薬理活性物質の皮膚透過量が多く、経皮吸収性に優れたゲル製剤組成物及びゲル製剤を提供する。

【解決手段】カルボキシル基を有するモノマー単位10～90重量%と共重合可能な他のビニル系モノマー単位90～10重量%とからなる親水性共重合体、多価アルコール及び薬理活性物質を含み、該親水性共重合体を架橋せしめたことを特徴とするゲル製剤組成物。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】カルボキシル基を有するモノマー単位 10～90 重量%と共重合可能な他のビニル系モノマー単位 90～10 重量%とからなる親水性共重合体、多価アルコール及び薬理活性物質を含み、該親水性共重合体を架橋せしめたことを特徴とするゲル製剤組成物。

【請求項 2】カルボキシル基を有するモノマーが、アクリル酸又はメタクリル酸である請求項 1 記載のゲル製剤組成物。

【請求項 3】薬理活性物質が、プロゲステロン、エストラジオール、テストステロン、ビンドロール、クロニジン、リドカイン及びニフェジピンからなる群より選ばれる 1 種以上の物質である請求項 1 又は請求項 2 記載のゲル製剤組成物。

【請求項 4】支持基体に、請求項 1、請求項 2 又は請求項 3 記載のゲル製剤組成物からなる層を積層したことを特徴とするゲル製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、ゲル製剤組成物及びゲル製剤に関する。さらに詳しくは、本発明は、薬理活性物質の皮膚透過量が多く、経皮吸収性に優れた新規なゲル製剤組成物及びゲル製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】経皮吸収型製剤は、経口や注射による薬物投与と比較して、腸・肝臓での一次代謝の回避、副作用の軽減、作用の持続化などの多くの利点を有する。皮膚に接触した薬理活性物質が皮膚内に入り、さらに血管内に吸収される経路には、表皮と、毛嚢・汗腺があるとされている。しかしながら、毛嚢・汗腺ルートの有効面積は 0.1%程であると言われ、適用初期においてはその寄与率が高いものの、経時により寄与率が低下し、表皮が主な吸収経路となる。正常皮膚では角質層に皮膚吸収に対する阻止作用があり、多くの薬理活性物質において、経皮吸収によって得られる血中薬理活性物質濃度は有効治療域に達せず、治療効果が得られないという問題がある。従来の経皮吸収型製剤であるマトリックス型製剤は、ポリマー中に薬理活性物質を分散・溶解した製剤であって、薬理活性物質を高濃度に溶解することができず、薬理活性物質の経皮吸収性が悪い。薬理活性物質の経皮吸収を改善するために密封包帯法(ODT)が広く用いられているが、なお満足すべき結果が得られるに至っていない。このため、薬理活性物質の経皮吸収速度の大きい経皮吸収型製剤が強く求められている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、製剤中の薬理活性物質の皮膚透過量が多く、経皮吸収性に優れたゲル製剤組成物及びゲル製剤を提供することを目的としてなされたものである。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記の課題を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、特定構造の親水性共重合体、多価アルコール及び薬理活性物質を含み、親水性共重合体を架橋せしめた組成物から優れた経皮吸収性を有するゲル製剤が得られることを見だし、この知見に基づいて本発明を完成するに至った。すなわち、本発明は、(1)カルボキシル基を有するモノマー単位 10～90 重量%と共重合可能な他のビニル系モノマー単位 90～10 重量%とからなる親水性共重合体、多価アルコール及び薬理活性物質を含み、該親水性共重合体を架橋せしめたことを特徴とするゲル製剤組成物、

(2)カルボキシル基を有するモノマーが、アクリル酸又はメタクリル酸である第(1)項記載のゲル製剤組成物、(3)薬理活性物質が、プロゲステロン、エストラジオール、テストステロン、ビンドロール、クロニジン、リドカイン及びニフェジピンからなる群より選ばれる 1 種以上の物質である第(1)項又は第(2)項記載のゲル製剤組成物、及び、(4)支持基体に、第(1)項、第(2)項又は第(3)項記載のゲル製剤組成物からなる層を積層したことを特徴とするゲル製剤、を提供するものである。さらに、本発明の好ましい態様として、(5)多価アルコールの含有量が、親水性共重合体 100 重量部当たり 50～500 重量部である第(1)項、第(2)項又は第(3)項記載のゲル製剤組成物、(6)薬理活性物質の配合量が、親水性共重合体 100 重量部当たり 5～100 重量部である第(1)項、第(2)項、第(3)項又は第(5)項記載のゲル製剤組成物、(7)親水性共重合体が有するカルボキシル基との反応により架橋を生成する多官能性化合物により架橋する第(1)項、第(2)項、第(3)項、第(5)項又は第(6)項記載のゲル製剤組成物、(8)経皮吸収助剤を添加した第(1)項、第(2)項、第(3)項、第(5)項、第(6)項又は第(7)項記載のゲル製剤組成物、及び、(9)支持基体に、第(5)項、第(6)項、第(7)項又は第(8)項記載のゲル製剤組成物からなる層を積層したことを特徴とするゲル製剤、を挙げることができる。

【0005】

【発明の実施の形態】本発明に使用するカルボキシル基を有するモノマーとしては、例えば、(メタ)アクリル酸、(無水)マレイン酸、フマル酸、(無水)イタコン酸などを挙げることができる。これらの中で、アクリル酸、メタクリル酸を用いることが特に好ましい。本発明に用いる親水性共重合体において、カルボキシル基を有するモノマー単位の含有率は 10～90 重量%であり、好ましくは 15～70 重量%である。カルボキシル基を有するモノマー単位の含有率が 10 重量%未満であると、多価アルコール含有時に皮膚に対する接着性が不足するおそれがある。カルボキシル基を有するモノマー単位の含有率が 90 重量%を超えると、薬理活性物質のポリマーへの溶解性が不充分となり、薬理活性物質の吸収量の低

下や、持続的な経皮吸収が得られないおそれがある。カルボキシル基を有するモノマーと共重合可能な他のビニル系モノマーとしては、例えば、(メタ)アクリル酸メチル、(メタ)アクリル酸エチル、(メタ)アクリル酸ブチル、(メタ)アクリル酸オクチル、(メタ)アクリル酸-2-エチルヘキシル、(メタ)アクリル酸ドデシル、(メタ)アクリル酸ヒドロキシエチル、(メタ)アクリル酸ヒドロキシプロピル、(メタ)アクリル酸ヒドロキシブチル、(メタ)アクリル酸アミノエチル、(メタ)アクリル酸アミノプロピル、(メタ)アクリル酸アミノブチルなどの(メタ)アクリル酸エステル、スチレン、 α -メチルスチレン、 p -メチルスチレンなどの芳香族ビニルモノマー、ビニルメチルエーテル、ビニルエチルエーテル、ビニルプロピルエーテル、ビニルブチルエーテルなどのビニルエーテル、ビニルピロリドン、ビニルイミダゾールなどのビニル複素環化合物などを挙げることができる。これらのビニル系モノマーは、単独で又は2種以上を組み合わせ用いることができる。本発明組成物に使用する親水性共重合体の製造方法には特に制限はなく、例えば、ラジカル溶液重合法を好ましく用いることができる。具体的には、適当な有機溶媒に、カルボキシル基を有するモノマー及び共重合可能な他のビニル系モノマーを溶解し、雰囲気を不活性ガスで置換し、重合開始剤を添加して、好ましくは50~80℃の範囲の温度において、5~40時間程度重合させることにより、親水性共重合体溶液を得ることができる。重合開始剤としては、例えば、ベンゾイルパーオキシドやクメンヒドロパーオキシドなどの有機過酸化物、あるいは2,2'-アゾビスイソブチロニトリルなどのアゾ化合物などを用いることができる。

【0006】本発明のゲル製剤組成物は、多価アルコールを含有する。多価アルコールとは、同一分子内にヒドロキシル基を2個以上有する化合物であり、このような化合物としては、例えば、エチレングリコール、プロピレングリコール、ブチレングリコール、グリセリン、トリメチロールプロパン、ペンタエリスリトール、アラビトール、ソルビトール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ジグリセリン、ポリグリセリン、ジペンタエリスリトール、ジエタノールアミン、トリエタノールアミンなどを挙げることができる。本発明組成物において、これらの多価アルコールは、1種を単独で用いることができ、2種以上を組み合わせ用いることができる。ゲル製剤組成物において、多価アルコールは架橋した親水性共重合体を膨潤させ、薬理活性物質の溶解性及び活動度を増大させるため、薬理活性物質の経皮吸収性が向上するものと考えられる。本発明組成物において、多価アルコールの配合量は、親水性共重合体100重量部当たり50~500重量部であることが好ましく、100~400重量部であることがより好ましい。多価アルコールの配合量が、親水性共重合体100

重量部当たり50重量部未満であると、十分な経皮吸収性が発現しないおそれがある。多価アルコールの配合量が、親水性共重合体100重量部当たり500重量部を超えると、基材の機械的強度が低下するおそれがある。本発明のゲル製剤組成物には、薬理活性物質を配合する。配合する薬理活性物質に特に制限はなく、例えば、プロゲステロン、エストラジオール、テストステロンのようなホルモン薬、リドカイン、プリロカインのような局所麻酔薬、ニフェジピンのような冠状血管拡張薬などを挙げることができる。本発明組成物において、薬理活性物質の配合量は、親水性共重合体100重量部当たり5~100重量部であることが好ましく、20~70重量部であることがより好ましい。薬理活性物質の配合量が、親水性共重合体100重量部当たり5重量部未満であると、十分な経皮吸収性が発現しないおそれがある。薬理活性物質の配合量が、親水性共重合体100重量部当たり100重量部を超えると、均一な組成物とすることが困難となるおそれがある。

【0007】本発明のゲル製剤組成物においては、親水性共重合体を架橋せしめる。親水性共重合体の架橋方法には特に制限はなく、例えば、架橋剤の配合により、あるいは高エネルギー線の放射により架橋することができる。これらの架橋方法のうち、親水性共重合体が有するカルボキシル基との反応により架橋を生成する多官能性化合物を特に好適に使用することができる。このような多官能性化合物としては、例えば、多官能エポキシ化合物、多価金属イオン、キレート化合物などを挙げることができる。また、ヒドロキシル基含有共重合体を調製し、多官能イソシアナート化合物を用いて架橋後、多価アルコールを含浸させることもできる。本発明のゲル製剤組成物においては、必要に応じて、経皮吸収助剤を添加することができる。このような経皮吸収助剤としては、例えば、リモネン、メントール、エタノール、イソプロピルアルコール、ブタノール、ラウリルアルコール、ベンジルアルコール、オレイン酸、サリチル酸、ステアリン酸-n-ブチル、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、セバシン酸ジエチル、N,N-ジエチル-m-トールアミド、N-メチルピロリドン、N-エチルピロリドン、ヒアルロン酸、クロタミトンを挙げることができる。さらに、必要に応じて、防腐剤、酸化防止剤、pH調整剤、無機充填剤などを添加することができる。本発明のゲル製剤は、支持基体上にゲル製剤組成物からなる層を形成せしめる。支持基体の材質としては、多価アルコール及び薬理活性物質に対してバリアー性を有する基材に、多孔質基材を貼合した複合基材を好適に使用することができる。バリアー性基材に多孔質基材を貼合することにより、親水性共重合体と多孔質基材とのからみ合いが生じ、ゲル製剤組成物からなる層の剥離を防止することができる。バリアー性基材

と多孔質基材との貼合は、接着剤や粘着剤を用いて行うことができ、あるいは、ヒートシールなどにより行うことができる。バリアー性基材としては、例えば、ポリエステル、ポリ塩化ビニル、ポリエチレン、ポリプロピレンなどの合成樹脂からなるシートやフィルム、合成紙などを用いることができる。一方、多孔質基材としては、例えば、不織布、織布、編布などを用いることができる。

【0008】本発明のゲル製剤を製造する方法には特に制限はなく、例えば、親水性共重合体溶液、薬理活性物質及び架橋剤を混合して支持基体上に塗布、乾燥し、加熱処理により架橋せしめたのち、さらに多価アルコールを塗布し、2工程でゲル製剤組成物からなる層を形成することができる。あるいは、親水性共重合体溶液、多価アルコール、薬理活性物質及び架橋剤を混合して支持基体上に塗布、乾燥し、加熱処理により架橋して1工程でゲル製剤組成物からなる層を形成することができる。本発明のゲル製剤は、必要に応じて表面に剥離用フィルムを貼合することができる。使用する剥離用フィルムには特に制限はなく、例えば、片面剥離処理したポリエステルフィルムなどを好適に使用することができる。剥離用フィルムを貼り合わせた場合には、使用の際に剥離用フィルムを剥がし、ゲル製剤のゲル面を皮膚に貼付する。本発明のゲル製剤は、経皮吸収性に優れ、貼付することにより急速に薬理活性物質が経皮的に吸収される。図1は、本発明のゲル製剤の一態様の断面図である。バリアー性基材1に粘着剤層2を介して多孔質基材3が貼付された支持基体上に、ゲル製剤組成物からなる層4が設けられ、さらにその上に剥離用フィルム5が貼合されている。

【0009】

【実施例】以下に、実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例によりなんら限定されるものではない。

調製例1（親水性共重合体の重合）

アクリル酸メチル48g、アクリル酸エチル30g、アクリル酸20g及びアクリル酸-2-ヒドロキシエチル2gを、酢酸エチル93gとメチルエチルケトン93gとの混合溶媒に溶解し、さらに、2,2'-アゾビスイソブチロニトリル0.57gを添加したのち、窒素雰囲気

調製例2（親水性共重合体の重合）

アクリル酸メチル42.5g、アクリル酸エチル42.5g及びアクリル酸15gを用い、調製例1と同様の方法で、親水性共重合体溶液Bを調製した。

調製例3（親水性共重合体の重合）

アクリル酸50g、無水マレイン酸10g、アクリル酸メチル20g、アクリル酸エチル20g、メタノール250gの混合溶液に、ベンゾイルパーオキシド0.3g

を加え、窒素雰囲気下70℃にて10時間重合を行い、親水性共重合体溶液Cを得た。

調製例4（親水性共重合体の重合）

アクリル酸80g、アクリル酸メチル20g、水50gの混合溶液に、重合開始剤として過硫酸カリウム0.02gを加え、水150gを入れた反応容器中に連続的に滴下させ、85℃にて5時間反応させた。滴下終了後3時間85℃にて重合を進行させ、親水性共重合体溶液Dを得た。

10 調製例5（親水性共重合体の調製）

ビニルメチルエーテル-無水マレイン酸共重合体[VE MA-A106、ダイセル化学工業(株)製、ビニルメチルエーテル37.2重量%、無水マレイン酸62.8重量%]20gをエタノール80g中に分散させ、塩酸数滴を加え、70℃にて約6時間反応を行い、親水性共重合体溶液Eを得た。

調製例6（親水性共重合体の調製）

20 ビニルメチルエーテル-無水マレイン酸共重合体[VE MA-A106、ダイセル化学工業(株)製、ビニルメチルエーテル37.2重量%、無水マレイン酸62.8重量%]20gをメタノール80g中に分散させ、塩酸数滴を加え、70℃にて約6時間反応を行い、親水性共重合体溶液Fを得た。

調製例7（親水性共重合体の調製）

30 ビニルメチルエーテル-無水マレイン酸共重合体[VE MA-A106、ダイセル化学工業(株)製、ビニルメチルエーテル37.2重量%、無水マレイン酸62.8重量%]20gを水80g中に分散させ、塩酸数滴を加え、70℃にて約10時間反応を行い、親水性共重合体溶液Gを得た。

調製例8（親水性共重合体の調製）

スチレン-無水マレイン酸共重合体[SMA-1000 A、Elf Atochem North America, Inc. 製、スチレン51.5重量%、無水マレイン酸48.5重量%]20gをエタノール80g中に分散させ、リン酸数滴を加え、70℃にて約10時間反応を行い、親水性共重合体溶液Hを得た。

調製例9（親水性共重合体の調製）

40 スチレン-無水マレイン酸共重合体[SMA-1000 A、Elf Atochem North America, Inc. 製、スチレン51.5重量%、無水マレイン酸48.5重量%]20gを水80g中に分散させ、リン酸数滴を加え、90℃にて約8時間反応を行い、親水性共重合体溶液Iを得た。

調製例10（支持基体の作製）

厚さ16μmのポリエステルフィルム上に、アクリル系粘着剤溶液を乾燥後の厚みが5μmとなるように塗布し、乾燥し、架橋させたのち、坪量30g/m²の不織布をラミネートして、支持基体を作製した。

50 実施例1

親水性共重合体溶液A 100 gに、プロゲステロン17.5 g及び多官能イソシアナート〔コロネートL、日本ポリウレタン(株)製〕0.1 gを添加し、これを調製例10で作製した支持基体の不織布面に、乾燥後の塗布量が50 g/m²となるように塗布、乾燥し、架橋させた。次に、このようにして得られた塗工面に、マイヤーバーを用いてプロピレングリコールを塗布量が50 g/m²となるように塗布し、さらにこの上に片面剥離処理した厚さ38 μmのポリエステルフィルムを貼合してゲル製剤を作製した。

実施例2

実施例1におけるプロゲステロンの代わりに、薬理活性物質としてニフェジピンを用いた以外は、実施例1と全く同じ操作によりゲル製剤を作製した。

実施例3

実施例1におけるプロゲステロンの代わりに、薬理活性物質としてテストステロンを用い、多官能イソシアナートの代わりに、多官能エポキシ系架橋剤〔E-AX、綜研化学(株)製〕1.0 gを用いた以外は、実施例1と全く同じ操作によりゲル製剤を作製した。

実施例4

実施例1におけるプロピレングリコールの代わりに、多価アルコールとしてポリプロピレングリコール(分子量400)を用いた以外は、実施例1と全く同じ操作によりゲル製剤を作製した。

実施例5

親水性共重合体溶液B 100 gに、ビンドロール17.5 g、プロピレングリコール105 g及び多官能エポキシ系架橋剤〔E-AX、綜研化学(株)製〕2.0 gを添加し、これを調製例10で作製した支持基体の不織布面に乾燥後の塗布量が75 g/m²となるように塗布、乾燥し、架橋させた。さらに、この上に片面剥離処理した厚さ38 μmのポリエステルフィルムを貼合してゲル製剤を作製した。

実施例6

実施例5におけるプロピレングリコールの代わりに、多価アルコールとしてポリエチレングリコール(分子量約400)を用いた以外は、実施例5と全く同じ操作によりゲル製剤を作製した。

実施例7

実施例1におけるプロゲステロンの添加量を、17.5 gの代わりに5.0 gとした以外は、実施例1と全く同じ操作によりゲル製剤を作製した。

実施例8

実施例1におけるプロゲステロンの添加量を、17.5 gの代わりに24.5 gとした以外は、実施例1と全く同じ操作によりゲル製剤を作製した。

実施例9

親水性共重合体溶液C 100 gに、クロニジン30 g、プロピレングリコール100 g、ミリスチン酸イソプロ

ピル5 g、エチレングリコールジグリシジルエーテル0.1 gを添加し、これを調製例10で作製した支持基体の不織布面に乾燥後の塗布量が50 g/m²となる様に塗布、乾燥し、架橋させた。さらに、この上に片面剥離処理した厚さ38 μmのポリエステルフィルムを貼合してゲル製剤を作製した。

実施例10

実施例9における親水性共重合体溶液Cの代わりに、親水性共重合体溶液Dを用い、クロニジンの代わりに、薬理活性物質としてリドカインを用いた以外は、実施例9と全く同じ操作によりゲル製剤を作製した。

実施例11

実施例9における親水性共重合体溶液Cの代わりに、親水性共重合体溶液Eを用い、クロニジンの代わりに、薬理活性物質としてエストラジオールを用いた以外は、実施例9と全く同じ操作によりゲル製剤を作製した。

実施例12

親水性共重合体溶液E 100 gに、テストステロン10 g及び多官能エポキシ系架橋剤〔E-AX、綜研化学(株)製〕0.5 gを添加し、これを調製例10で作製した支持基体の不織布面に、乾燥後の塗布量が50 g/m²となるように塗布、乾燥し、架橋させた。次に、このようにして得られた塗工面に、マイヤーバーを用いてプロピレングリコールを塗布量が50 g/m²となるように塗布し、さらにこの上に片面剥離処理した厚さ38 μmのポリエステルフィルムを貼合してゲル製剤を作製した。

実施例13

実施例12における親水性共重合体溶液Eの代わりに、親水性共重合体溶液Fを用いた以外は、実施例12と全く同じ操作によりゲル製剤を作製した。

実施例14

実施例12における親水性共重合体溶液Eの代わりに、親水性共重合体溶液Gを用いた以外は、実施例12と全く同じ操作によりゲル製剤を作製した。

実施例15

実施例12における親水性共重合体溶液Eの代わりに、親水性共重合体溶液Hを用いた以外は、実施例12と全く同じ操作によりゲル製剤を作製した。

40 実施例16

実施例12における親水性共重合体溶液Eの代わりに、親水性共重合体溶液Iを用いた以外は、実施例12と全く同じ操作によりゲル製剤を作製した。

比較例1

親水性共重合体溶液A 100 gに、プロゲステロン17.5 g及び多官能イソシアナート〔コロネートL、日本ポリウレタン(株)製〕0.1 gを添加し、これを調製例10で作製した支持基体の不織布面に、乾燥後の塗布量が50 g/m²となるように塗布、乾燥し、架橋させた。次に、この上に片面剥離処理した厚さ38 μmのポ

リエステルフィルムを貼合してマトリックス型製剤を作製した。

比較例2

比較例1におけるプロゲステロンの代わりに、薬理活性物質としてニフェジピンを用いた以外は、比較例1と全く同じ操作によりマトリックス型製剤を作製した。

比較例3

比較例1におけるプロゲステロンの代わりに、薬理活性物質としてテストステロンを用い、多官能イソシアナートの代わりに、多官能エポキシ系架橋剤[E-AX、綜研化学(株)製] 1.0 gを用いた以外は、比較例1と全く同じ操作によりマトリックス型製剤を作製した。

比較例4

比較例3における親水性共重合体溶液Aの代わりに、親水性共重合体溶液Bを用い、テストステロンの代わりに、薬理活性物質としてビンドロールを用いた以外は、比較例3と全く同じ操作によりマトリックス型製剤を作製した。

比較例5

アクリル系エマルジョン(ローム&ハース社製、ブライマルN-580、固形分50重量%)に、クロニジンを固形分として18.3重量%配合し、これを調製例10で作製した支持基体の不織布面に乾燥後の塗布量が50 g/m²になるように塗布、乾燥し、架橋させた。さらに、この上に片面剥離処理した厚さ38 μmのポリエステルフィルムを貼合してマトリックス型製剤を作製した。

比較例6

比較例5のクロニジンの代わりに、薬理活性物質としてリドカインを固形分として17.8重量%配合した以外は、比較例5と全く同じ操作によりマトリックス型製剤を作製した。

比較例7

比較例5のクロニジンの代わりに、薬理活性物質としてエストラジオールを固形分として19.4重量%配合した以外は、比較例5と全く同じ操作によりマトリックス型製剤を作製した。

比較例8

アクリル系エマルジョン(ローム&ハース社製、ブライマルN-580、固形分50重量%) 100 gに、プロゲステロン25 g、プロピレングリコール105 g及び多官能エポキシ系架橋剤[E-AX、綜研化学(株)製] 2.0 gを添加し、これを調製例10で作製した支持基体の不織布面に、乾燥後の塗布量が50 g/m²になる様に塗布、乾燥し、この上に片面剥離処理した厚さ38 μmのポリエステルフィルムを貼合してマトリックス型製剤を作製した。

比較例9

親水性共重合体溶液E 100 gに、テストステロン10 g及び多官能エポキシ系架橋剤[E-AX、綜研化学

(株)製] 0.5 gを添加し、これを調製例10で作製した支持基体の不織布面に、乾燥後の塗布量が50 g/m²となるように塗布、乾燥し、架橋させた。さらに、この上に片面剥離処理した厚さ38 μmのポリエステルフィルムを貼合してマトリックス型製剤を作製した。

比較例10

比較例9における親水性共重合体溶液Eの代わりに、親水性共重合体溶液Fを用いた以外は、比較例9と全く同じ操作によりマトリックス型製剤を作製した。

比較例11

比較例9における親水性共重合体溶液Eの代わりに、親水性共重合体溶液Gを用いた以外は、比較例9と全く同じ操作によりマトリックス型製剤を作製した。

比較例12

比較例9における親水性共重合体溶液Eの代わりに、親水性共重合体溶液Hを用いた以外は、比較例9と全く同じ操作によりマトリックス型製剤を作製した。

比較例13

比較例9における親水性共重合体溶液Eの代わりに、親水性共重合体溶液Iを用いた以外は、比較例9と全く同じ操作によりマトリックス型製剤を作製した。

製剤の薬理活性物質の皮膚透過試験は、次の方法で行った。図2は、薬理活性物質の皮膚透過試験に用いた装置の断面図である。水温を37℃に保った恒温槽6の中に、タテ型フランク型セル7が設置されている。セルには、透過膜として体重150~170 gのウィスター系ラット(オス)のアニマルクリッパーにて除毛した腹部摘出皮膚8が装着され、その皮膚上に、製剤9が貼付されている。透過面積は、1.76 cm²である。透過側10にはpH7.2のリン酸緩衝液を充填し、スターラー11を用いて回転子12により攪拌する。経時的にサンプリングポート13より液をサンプリングし、HPLC(高速液体クロマトグラフィー)により製剤9からラットの腹部摘出皮膚8を透過し、緩衝液に溶解した薬理活性物質の濃度を定量する。測定は10匹のウィスター系ラットの皮膚を用いて10回繰り返す、その平均値から薬理活性物質の累積透過量を算出する。

評価例1

薬理活性物質としてプロゲステロンを配合した、実施例1、実施例4、実施例7、実施例8及び比較例1の製剤について評価を行った。実施例1のゲル製剤のプロゲステロンの累積透過量は、1.5時間後0.0 μg/cm²、3.5時間後0.4 μg/cm²、6時間後1.8 μg/cm²、17.5時間後11.2 μg/cm²、19.5時間後12.6 μg/cm²、21.5時間後14.0 μg/cm²、23.5時間後15.1 μg/cm²であった。実施例4のゲル製剤のプロゲステロンの累積透過量は、1.5時間後0.4 μg/cm²、3.5時間後1.4 μg/cm²、6時間後3.9 μg/cm²、17.5時間後18.6 μg/cm²、19.5時間後21.4 μg/cm²、21.5時間後23.

11

2 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、23.5時間後24.9 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ であった。実施例7のゲル製剤のプロゲステロンの累積透過量は、1.5時間後0.1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、3.5時間後0.3 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、6時間後0.9 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、17.5時間後4.2 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、19.5時間後4.9 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、21.5時間後5.8 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、23.5時間後6.9 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ であった。実施例8のゲル製剤のプロゲステロンの累積透過量は、1.5時間後0.2 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、3.5時間後1.0 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、6時間後3.1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、17.5時間後17.1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、19.5時間後20.0 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、21.5時間後22.6 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、23.5時間後23.9 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ であった。比較例1のマトリックス型製剤のプロゲステロンの累積透過量は、1.5時間後0.0 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、3.5時間後0.0 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、6時間後0.0 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、17.5時間後2.8 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、19.5時間後4.2 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、21.5時間後6.0 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、23.5時間後7.4 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ であった。プロゲステロンの累積透過量の経時的变化を、図3に示す。この図に見られるように、多価アルコールを含有する実施例1及び実施例4の本発明組成物を用いたゲル製剤は、多価アルコールを含まない組成物を用いた比較例1のマトリックス型製剤より、プロゲステロンの皮膚透過性に優れている。また、多価アルコールとしていずれもプロピレングリコールを使用し、プロゲステロンの添加量の異なる実施例1、実施例7及び実施例8のマトリックス型製剤のプロゲステロンの累積透過量を比較すると、プロゲステロンの添加量の多いものほど累積透過量が多くなっている。また、実施例7のゲル製剤のプロゲステロンの添加量は、比較例1のマトリックス型製剤のプロゲステロンの添加量の約28.5%であるにもかかわらず、実施例7のゲル製剤は比較例1のマトリックス型製剤とほぼ同程度のプロゲステロンの累積透過量を示すことが分かる。

評価例2

薬理活性物質としてニフェジピンを配合した、実施例2

12

及び比較例2の製剤について評価を行った。23.5時間後のニフェジピンの累積透過量は、実施例2のゲル製剤が55.1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ であり、比較例2のマトリックス型製剤が10.1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ であった。ニフェジピンの累積透過量の経時的变化を、図4に示す。この結果から、多価アルコールを含有する実施例2の本発明組成物を用いたゲル製剤は、多価アルコールを含まない組成物を用いた比較例2のマトリックス型製剤より、ニフェジピンの皮膚透過性に優れていることが分かる。

評価例3

薬理活性物質としてテストステロンを配合した、実施例3及び比較例3の製剤について評価を行った。23.5時間後のテストステロンの累積透過量は、実施例3のゲル製剤が81.9 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ であり、比較例3のマトリックス型製剤が6.3 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ であった。テストステロンの累積透過量の経時的变化を、図5に示す。この結果から、多価アルコールを含有する実施例3の本発明組成物を用いたゲル製剤は、多価アルコールを含まない組成物を用いた比較例3のマトリックス型製剤より、テストステロンの皮膚透過性に優れていることが分かる。

評価例4

薬理活性物質としてビンドロールを配合した、実施例5、実施例6及び比較例4の製剤について評価を行った。23.5時間後のビンドロールの累積透過量は、実施例5のゲル製剤が220 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ であり、実施例6のゲル製剤が117 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ であり、比較例4のマトリックス型製剤が27 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ であった。ビンドロールの累積透過量の経時的变化を、図6に示す。この結果から、多価アルコールを含有する実施例5及び実施例6の本発明組成物を用いたゲル製剤は、多価アルコールを含まない組成物を用いた比較例4のマトリックス型製剤より、ビンドロールの皮膚透過性に優れていることが分かる。評価の結果を、まとめて第1表に示す。

【0010】

【表1】

13
第1表 -

	薬理活性物質	添加量 (g)	23.5時間後の累積透過量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
実施例1	プロゲステロン	17.5	15.1
実施例4	プロゲステロン	17.5	24.9
実施例7	プロゲステロン	5.0	6.9
実施例8	プロゲステロン	24.5	23.9
比較例1	プロゲステロン	17.5	7.4
実施例2	ニフェジピン	17.5	55.1
比較例2	ニフェジピン	17.5	10.1
実施例3	テストステロン	17.5	81.9
比較例3	テストステロン	17.5	6.3
実施例5	ビンドロール	17.5	220
実施例6	ビンドロール	17.5	117
比較例4	ビンドロール	17.5	27

【0011】評価例5

薬理活性物質として、クロニジン、リドカイン、エスト
ラジオール及びプロゲステロンを配合した実施例9～1
1及び比較例5～8の製剤について評価を行った。適用
24時間後の薬理活性物質の累積透過量は、実施例9の
ゲル製剤のクロニジンが $625\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、実施例10
のゲル製剤のリドカインが $2920\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、実施例
11のゲル製剤のエストラジオールが $1.2\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、
比較例5のマトリックス型製剤のクロニジンが $160\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、

* g/cm^2 、比較例6のマトリックス型製剤のリドカイン
が $1350\mu\text{g}/\text{cm}^2$ であった。比較例7のマトリッ
クス型製剤については、エストラジオールは検出されな
かった。また、比較例8のマトリックス型製剤は、プロピ
レングリコールが粘着剤表面にブリードし粘着性が損な
われたため評価を行わなかった。評価の結果を、まとめ
て第2表に示す。

【0012】

【表2】

第2表

	薬理活性物質	24時間後の累積透過量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
実施例9	クロニジン	625
比較例5	クロニジン	160
実施例10	リドカイン	2920
比較例6	リドカイン	1350
実施例11	エストラジオール	1.2
比較例7	エストラジオール	検出されず

【0013】第2表の結果から、カルボキシル基を有す
るモノマー単位60重量%と他の共重合可能なビニル系
モノマー単位40重量%からなる親水性共重合体溶液C
及びプロピレングリコールを含む組成物より作製された
実施例9～11のゲル製剤は、カルボキシル基を有する
モノマー単位のないアクリル系エマルションを含み多価
アルコールを含まない組成物から作製された比較例5～
7のマトリックス型製剤に比べて薬理活性物質の皮膚透
過性に優れていることが分かる。また、カルボキシル基
を有するモノマー単位が10重量%未満の親油性共重合
体であるアクリル系エマルション及びプロピレングリ
コールを含む組成物から作製された比較例8の製剤は、ブ

ロピレングリコールが粘着剤表面にブリードしたことか
ら、カルボキシル基を有するモノマー単位を有する親水
性共重合体を用いて、該親水性共重合体を架橋させるこ
とが、安定なゲル製剤を作製するために必要であること
が分かる。

評価例6

薬理活性物質として、テストステロンを配合した実施例
12～16及び比較例9～13の製剤について評価を行
った。適用24時間後の薬理活性物質の累積透過量は、
実施例12が $67.5\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、実施例13が $71.3\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、実施例14が $49.6\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、実施例15が $56.8\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、実施例16が $42.4\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、

㎡、比較例 9 が $7.8 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、比較例 10 が $9.2 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、比較例 11 が $4.1 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、比較例 12 が $6.7 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、比較例 13 が $5.4 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ である。* た。評価の結果を、まとめて第 3 表に示す。
【0014】
【表 3】

第 3 表

	親水性共重合体	多価アルコール	24 時間後の累積透過量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
実施例 12	E	プロピレングリコール	67.5
比較例 9	E	なし	7.8
実施例 13	F	プロピレングリコール	71.3
比較例 10	F	なし	9.2
実施例 14	G	プロピレングリコール	49.6
比較例 11	G	なし	4.1
実施例 15	H	プロピレングリコール	56.8
比較例 12	H	なし	6.7
実施例 16	I	プロピレングリコール	42.4
比較例 13	I	なし	5.4

【0015】第 3 表の結果から、多価アルコールとしてプロピレングリコールを含有する実施例 12～16 のゲル製剤は、多価アルコールを含まない組成物を用いた比較例 9～13 のマトリックス製剤より、テストステロンの皮膚透過性に優れていることが分かる。

【0016】

【発明の効果】本発明のゲル製剤組成物及びゲル製剤は、多量の多価アルコールを配合することにより基材中の薬理活性物質の活動度を高め拡散速度を大きくし、薬理活性物質の皮膚透過速度を高めて経皮吸収性を向上することができる。

【図面の簡単な説明】

【図 1】図 1 は、本発明のゲル製剤の一態様の断面図である。

【図 2】図 2 は、薬理活性物質の皮膚透過試験に用いた装置の断面図である。

【図 3】図 3 は、プロゲステロンの累積透過量の経時的変化を示すグラフである。

【図 4】図 4 は、ニフェジピンの累積透過量の経時的変

※化を示すグラフである。

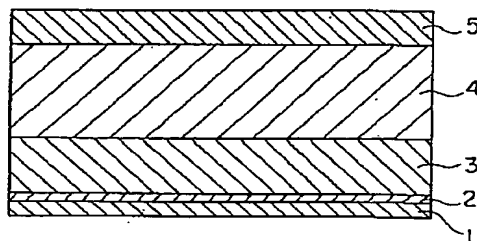
【図 5】図 5 は、テストステロンの累積透過量の経時的変化を示すグラフである。

【図 6】図 6 は、ビンドロールの累積透過量の経時的変化を示すグラフである。

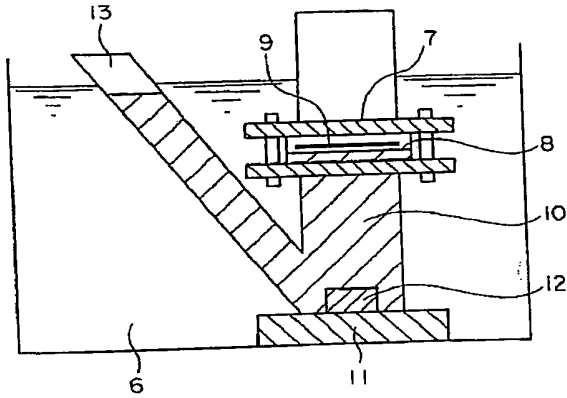
【符号の説明】

- 1 バリヤー性基材
- 2 粘着剤層
- 3 多孔質基材
- 4 ゲル製剤組成物からなる層
- 5 剥離用フィルム
- 6 恒温槽
- 7 タテ型フランツ型セル
- 8 ラットの腹部摘出皮膚
- 9 製剤
- 10 透過側
- 11 スターラー
- 12 回転子
- 13 サンプリングポート

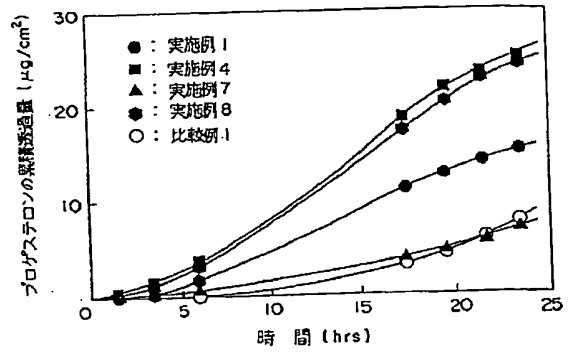
【図 1】



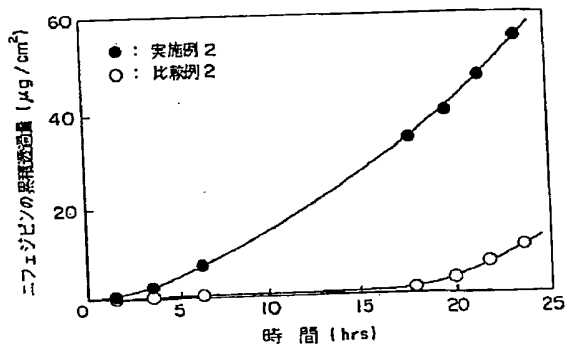
【図2】



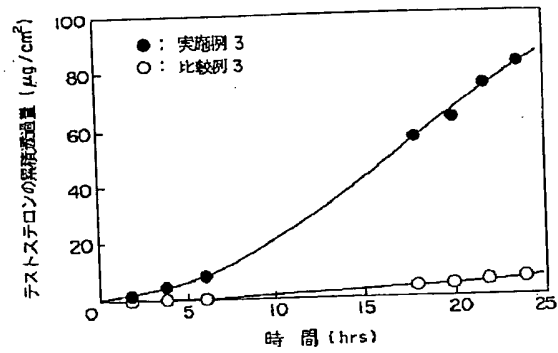
【図3】



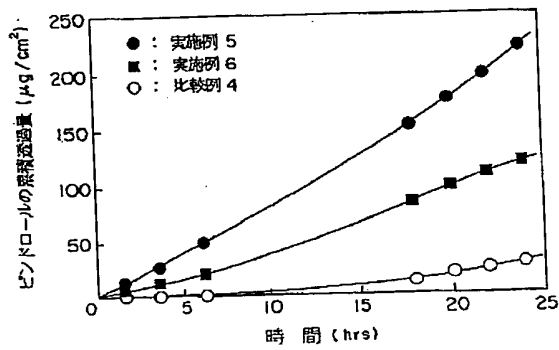
【図4】



【図5】



【図6】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K	31/40		A 6 1 K	31/40
	31/415			31/415
	31/455			31/455
	31/565			31/565
	31/57			31/57

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 09-176049

(43)Date of publication of application : 08.07.1997

(51)Int.Cl.

A61K 47/32
A61K 9/06
A61K 9/70
A61K 9/70
A61K 31/165
A61K 31/40
A61K 31/415
A61K 31/455
A61K 31/565
A61K 31/57

(21)Application number : 08-299624

(71)Applicant : LINTEC CORP

(22)Date of filing : 24.10.1996

(72)Inventor : SUZUKI EIJI
OKABE HIDEAKI
KOGURE MASAO
SAITO TAKANORI

(30)Priority

Priority number : 07299163 Priority date : 24.10.1995 Priority country : JP

(54) GEL PREPARATION COMPOSITION AND GEL PREPARATION

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a gel preparation composition which contains a hydrophilic copolymer of a specific structure, a polyhydric alcohol and a physiologically active substance and is prepared by crosslinking its hydrophilic copolymer, thus manifests excellent transdermal absorption.

SOLUTION: This composition contains (A) a hydrophilic copolymer comprising (i) 10-90wt.% of a monomer unit bearing a carboxyl group, preferably (meth) acrylic acid and (ii) 90-10wt.% of other copolymerizable monomers, (B) a polyhydric alcohol and (C) a pharmacologically active substance, preferably at least one selected from progesterone, estradiol, testosterone, pindolol, clonidine, lidocaine and nifedipine and the component A is crosslinked. This composition is laminated to give a gel preparation. The amount of the component B is preferably 50-500 pts.wt., more preferably 100-400 pts.wt. per 100 pts.wt. of the component A, while the component C is preferably 5-100 pts.wt., more preferably 20-70 pts.wt.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 23.10.2003

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision
of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

* NOTICES *

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2.**** shows the word which can not be translated.

3.In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] The gel pharmaceutical preparation constituent characterized by making this hydrophilic copolymer construct a bridge including the hydrophilic copolymer, the polyhydric alcohol, and the pharmacological activity matter which consist of 10 - 90 % of the weight of monomeric units and 90 - 10 % of the weight of other vinyl system monomeric units which can be copolymerized which have a carboxyl group.

[Claim 2] The gel pharmaceutical preparation constituent according to claim 1 whose monomer which has a carboxyl group is an acrylic acid or a methacrylic acid.

[Claim 3] The gel pharmaceutical preparation constituent according to claim 1 or 2 which are one or more sorts of matter chosen from the group which the pharmacological activity matter becomes from progesterone, estradiol, a testosterone, pindolol, clonidine, lidocaine, and nifedipine.

[Claim 4] Gel pharmaceutical preparation characterized by carrying out the laminating of the layer which becomes a support base from claim 1 and a gel pharmaceutical preparation constituent according to claim 2 or 3.

[Translation done.]

* NOTICES *

JPO and NCIP are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2. **** shows the word which can not be translated.

3. In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of the Invention] This invention relates to a gel pharmaceutical preparation constituent and gel pharmaceutical preparation. In more detail, this invention has many amounts of skin transparency of the pharmacological activity matter, and relates to a new gel pharmaceutical preparation constituent and gel pharmaceutical preparation excellent in percutaneous absorption.

[0002]

[Description of the Prior Art] Percutaneous absorption mold pharmaceutical preparation has many advantages, such as evasion of the primary metabolic turnover in intestines and liver, mitigation of a side effect, and continuation-izing of an operation, as compared with the medication by taking orally or injection. The pharmacological activity matter in contact with the skin enters in the skin, and it is supposed at the path further absorbed in a blood vessel that there are epidermis, and a hair follicle and a sudoriferous gland it. However, it is said that the effective area of a hair follicle and the sudoriferous gland root is about 0.1%, although the contribution is high in the early stages of application, a contribution falls by the passage of time and epidermis serves as the main absorption paths. On the normal skin, a horny layer has the inhibition operation over the cutaneous absorption, and in many pharmacological activity matter, the pharmacological activity matter concentration in blood obtained by percutaneous absorption does not arrive at an effective therapy region, but has the problem that a curative effect is not acquired. It is the pharmaceutical preparation which distributed and dissolved the pharmacological activity matter into the polymer, and the matrix type pharmaceutical preparation which is the conventional percutaneous absorption mold pharmaceutical preparation cannot dissolve the pharmacological activity matter in high concentration, but its percutaneous absorption of the pharmacological activity matter is

bad. Although the closed dressing method (ODT) is widely used in order to improve the percutaneous absorption of the pharmacological activity matter, the result which should be satisfied in addition has come to be obtained. For this reason, percutaneous absorption mold pharmaceutical preparation with the large percutaneous absorption rate of the pharmacological activity matter is called for strongly.

[0003]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] This invention has many amounts of skin transparency of the pharmacological activity matter in pharmaceutical preparation, and it is made for the purpose of offering a gel pharmaceutical preparation constituent and gel pharmaceutical preparation excellent in percutaneous absorption.

[0004]

[Means for Solving the Problem] As a result of repeating research wholeheartedly that the above-mentioned technical problem should be solved, this invention persons find out that the gel pharmaceutical preparation which has the percutaneous absorption which was excellent from the constituent over which the hydrophilic copolymer was made to construct a bridge is obtained including the hydrophilic copolymer, the polyhydric alcohol, and the pharmacological activity matter of specific structure, and came to complete this invention based on this knowledge. Namely, the hydrophilic copolymer with which this invention consists of 10 - 90 % of the weight of monomeric units and 90 - 10 % of the weight of other vinyl system monomeric units which can be copolymerized which have (1) carboxyl group, The gel pharmaceutical preparation constituent characterized by making this hydrophilic copolymer construct a bridge including polyhydric alcohol and the pharmacological activity matter, (2) The gel pharmaceutical preparation constituent given in ** (1) term the given monomer which has a carboxyl group is an acrylic acid or a methacrylic acid, (3) The pharmacological activity matter Progesterone, estradiol, a testosterone, The ** (1) term which are one or more sorts of matter chosen from the group which consists of pindolol, clonidine, lidocaine, and nifedipine, or a gel pharmaceutical preparation constituent given in ** (2) term, And the gel pharmaceutical preparation characterized by carrying out the laminating of the layer which becomes (4) support base from a ** (1) term, a ** (2) term, or a gel pharmaceutical preparation constituent given in ** (3) term is offered. As a desirable mode of this invention, furthermore, the content of (5) polyhydric alcohol The ** (1) term which are per [50] hydrophilic copolymer 100 weight section - the 500 weight sections, The loadings of a ** (2) term or a gel pharmaceutical preparation constituent given in ** (3) term, and (6) pharmacological activity matter The ** (1) term which are per [5] hydrophilic copolymer 100 weight section - the 100 weight sections, The ** (1)

term which constructs a bridge with a ** (2) term, a ** (3) term or a gel pharmaceutical preparation constituent given in ** (5) term, and the polyfunctional compound that generates bridge formation by the reaction with the carboxyl group which (7) hydrophilic-property copolymer has, A ** (2) term, a ** (3) term, a ** (5) term, or a gel pharmaceutical preparation constituent given in ** (6) term, (8) The ** (1) term which added the percutaneous absorption assistant, a ** (2) term, a ** (3) term, The gel pharmaceutical preparation characterized by carrying out the laminating of the layer which becomes a ** (5) term, a ** (6) term or a gel pharmaceutical preparation constituent given in ** (7) term, and (9) support base from a ** (5) term, a ** (6) term, a ** (7) term, or a gel pharmaceutical preparation constituent given in ** (8) term can be mentioned.

[0005]

[Embodiment of the Invention] As a monomer which has the carboxyl group used for this invention, an acrylic acid (meta), a maleic acid (anhydrous), a fumaric acid, an itaconic acid (anhydrous), etc. can be mentioned, for example. In these, especially the thing for which an acrylic acid and a methacrylic acid are used is desirable. In the hydrophilic copolymer used for this invention, the content of the monomeric unit which has a carboxyl group is 10 - 90 % of the weight, and is 15 - 70 % of the weight preferably. There is a possibility that adhesive properties [as opposed to / that the content of the monomeric unit which has a carboxyl group is less than 10 % of the weight / the skin] may run short at the time of polyhydric-alcohol content. When the content of the monomeric unit which has a carboxyl group exceeds 90 % of the weight, the solubility to the polymer of the pharmacological activity matter becomes inadequate, and there are a fall of the absorbed amount of the pharmacological activity matter and a possibility that continuous percutaneous absorption may not be obtained. As the monomer and other vinyl system monomers which can be copolymerized which have a carboxyl group For example, a methyl acrylate (meta), an ethyl acrylate (meta), butyl acrylate (meta), Acrylic-acid octyl, 2-ethylhexyl acrylate (meta), (Meta) Acrylic-acid dodecyl, acrylic-acid (meta) hydroxyethyl, (Meta) Acrylic-acid hydroxypropyl, acrylic-acid (meta) hydroxy butyl, (Meta) Acrylic-acid aminoethyl, acrylic-acid (meta) aminopropyl, (Meta) Acrylic ester, such as acrylic-acid amino butyl (meta), (Meta) Aromatic series vinyl monomers, such as styrene, alpha methyl styrene, and p-methyl styrene, Vinyl heterocyclic compounds, such as vinyl ether, such as vinyl methyl ether, vinyl ethyl ether, the vinyl propyl ether, and vinyl butyl ether, vinyl pyrrolidone, and a vinyl imidazole, etc. can be mentioned. These vinyl system monomers are independent, or can be used combining two or more sorts. There is especially no limit in the manufacture approach of the

hydrophilic copolymer used for this invention constituent, for example, a radical solution polymerization method can be used preferably. A hydrophilic copolymer solution can be obtained by dissolving the monomer which has a carboxyl group, and other vinyl system monomers which can be copolymerized in a suitable organic solvent, and inert gas's permuting an ambient atmosphere, adding a polymerization initiator, and specifically carrying out a polymerization in the temperature of the range of 50-80 degrees C for about 5 to 40 hours preferably. As a polymerization initiator, azo compounds, such as organic peroxide [, such as benzoyl peroxide and cumene hydroperoxide,] or 2, and 2'-azobisisobutyronitril, etc. can be used, for example.

[0006] The gel pharmaceutical preparation constituent of this invention contains polyhydric alcohol. Polyhydric alcohol is a compound which has two or more hydroxyls in the same intramolecular, and ethylene glycol, propylene glycol, a butylene glycol, a glycerol, trimethylol propane, pentaerythritol, arabitol, a sorbitol, a polyethylene glycol, a polypropylene glycol, diglycerol, polyglycerin, dipentaerythritol, diethanolamine, triethanolamine, etc. can be mentioned as such a compound, for example. In this invention constituent, one sort can be independently used for these polyhydric alcohol, and can be used for it combining two or more sorts. In a gel pharmaceutical preparation constituent, it is thought that its percutaneous absorption of the pharmacological activity matter improves in order that polyhydric alcohol may make the hydrophilic copolymer which constructed the bridge swell and may increase the solubility of the pharmacological activity matter and activity. In this invention constituent, as for the loadings of polyhydric alcohol, it is desirable that they are per [50] hydrophilic copolymer 100 weight section - the 500 weight sections, and it is more desirable that it is the 100 - 400 weight section. There is a possibility that sufficient percutaneous absorption may not be discovered in the loadings of polyhydric alcohol being under 50 weight sections per hydrophilic copolymer 100 weight section. When the loadings of polyhydric alcohol exceed the 500 weight sections per hydrophilic copolymer 100 weight section, there is a possibility that the mechanical strength of a base material may fall. The pharmacological activity matter is blended with the gel pharmaceutical preparation constituent of this invention. There is especially no limit in the pharmacological activity matter to blend, for example, a local anesthetic like progesterone, estradiol, hormone medicine like a testosterone, pindolol, an antihypertensive drug like clonidine, lidocaine, and prilocaine, a coronary vasodilator like nifedipine, etc. can be mentioned. In this invention constituent, as for the loadings of the pharmacological activity matter, it is desirable that they are per [5] hydrophilic copolymer 100 weight section - the 100 weight sections, and it is more desirable that it

is 20 - 70 weight section. There is a possibility that sufficient percutaneous absorption may not be discovered in the loadings of the pharmacological activity matter being under 5 weight sections per hydrophilic copolymer 100 weight section. When the loadings of the pharmacological activity matter exceed the 100 weight sections per hydrophilic copolymer 100 weight section, there is a possibility that considering as a uniform constituent may become difficult.

[0007] A hydrophilic copolymer is made to construct a bridge in the gel pharmaceutical preparation constituent of this invention. There is especially no limit in the bridge formation approach of a hydrophilic copolymer, for example, a bridge can be constructed by combination of a cross linking agent, or radiation of a high energy line. The polyfunctional compound which generates bridge formation by the reaction with the carboxyl group which a hydrophilic copolymer has among these bridge formation approaches can be used especially suitably. As such a polyfunctional compound, a polyfunctional epoxy compound, polyvalent metal ion, a chelate compound, etc. can be mentioned, for example. Moreover, a hydroxyl content copolymer can be prepared and polyhydric alcohol can also be infiltrated after bridge formation using a polyfunctional isocyanate compound. In the gel pharmaceutical preparation constituent of this invention, a percutaneous absorption assistant can be added if needed. As such a percutaneous absorption assistant, a limonene, menthol, ethanol, isopropyl alcohol, butanol, lauryl alcohol, benzyl alcohol, oleic acid, salicylic acid, and stearin acid-n-butyl, myristic acid isopropyl, palmitic acid isopropyl, sebacic acid diethyl, N, and N-diethyl-m-torr amide, N-methyl pyrrolidone, N-ethyl pyrrolidone, hyaluronic acid, crotonamiton, etc. can be mentioned, for example. Furthermore, antiseptics, an antioxidant, pH regulator, an inorganic bulking agent, etc. can be added if needed. The gel pharmaceutical preparation of this invention makes the layer which consists of a gel pharmaceutical preparation constituent form on a support base. The compound base material which pasted the porosity base material together can be suitably used for the base material which has barrier nature to polyhydric alcohol and the pharmacological activity matter as the quality of the material of a support base. By pasting a porosity base material together to a barrier nature base material, a tangle in a hydrophilic copolymer and a porosity base material arises, and exfoliation of the layer which consists of a gel pharmaceutical preparation constituent can be prevented. Pasting with a barrier nature base material and a porosity base material can be performed using adhesives or a binder, or heat sealing etc. can perform. As a barrier nature base material, the sheet which consists of synthetic resin, such as polyester, a polyvinyl chloride, polyethylene, and polypropylene, a film, a synthetic paper, etc. can be used, for

example. On the other hand, as a porosity base material, a nonwoven fabric, textile fabrics, knitted fabric, etc. can be used, for example.

[0008] There is especially no limit in the approach of manufacturing the gel pharmaceutical preparation of this invention, for example, a hydrophilic copolymer solution, the pharmacological activity matter, and a cross linking agent are mixed, after applying and drying and making a bridge construct by heat-treatment on a support base, polyhydric alcohol can be applied further and the layer which consists of a gel pharmaceutical preparation constituent at two processes can be formed. Or a hydrophilic copolymer solution, polyhydric alcohol, the pharmacological activity matter, and a cross linking agent are mixed, on a support base, it can apply and dry and the layer which constructs a bridge by heat-treatment and consists of a gel pharmaceutical preparation constituent at one process can be formed. The gel pharmaceutical preparation of this invention can paste the film for exfoliation together on a front face if needed. The polyester film which especially a limit does not have in the film for exfoliation to be used, for example, carried out one side exfoliation processing can be used suitably. When the film for exfoliation is stuck, the film for exfoliation is removed in the case of use, and the gel side of gel pharmaceutical preparation is stuck on the skin. The pharmacological activity matter is quickly absorbed endermically by excelling and sticking the gel pharmaceutical preparation of this invention on percutaneous absorption. Drawing 1 is the sectional view of one mode of the gel pharmaceutical preparation of this invention. On the support base with which the porosity base material 3 was stuck on the barrier nature base material 1 through the binder layer 2, the layer 4 which consists of a gel pharmaceutical preparation constituent is formed, and the film 5 for exfoliation is further pasted together on it.

[0009]

[Example] Although an example is given to below and this invention is further explained to it at a detail, this invention is not limited at all by these examples.

The example 1 (polymerization of a hydrophilic copolymer) of preparation

48g [of methyl acrylates], 30g [of ethyl acrylates], 20g [of acrylic acids], and acrylic-acid-2-hydroxyethyl 2g was dissolved in the mixed solvent (93g of ethyl acetate, and methyl-ethyl-ketone 93g), further, after adding 2 and 2'-azobisisobutyronitril 0.57g, the polymerization was performed at 55 degrees C under nitrogen-gas-atmosphere mind for 24 hours, and the hydrophilic copolymer solution A was prepared.

The example 2 (polymerization of a hydrophilic copolymer) of preparation

The hydrophilic copolymer solution B was prepared by the same approach as the example 1 of preparation using 42.5g of methyl acrylates, 42.5g of ethyl acrylates, and

15g of acrylic acids.

The example 3 (polymerization of a hydrophilic copolymer) of preparation

Benzoyl peroxide 0.3g was added to the 50g [of acrylic acids], 10g [of maleic anhydrides], 20g [of methyl acrylates], 20g [of ethyl acrylates], and methanol 250g mixed solution, the polymerization was performed at 70 degrees C under nitrogen gas atmosphere for 10 hours, and the hydrophilic copolymer solution C was obtained.

The example 4 (polymerization of a hydrophilic copolymer) of preparation

Added 0.02g of potassium persulfate to 80g of acrylic acids, 20g of methyl acrylates, and the mixed solution of 50g of water as a polymerization initiator, they were made to trickle continuously into the reaction container into which 150g of water was put, and it was made to react to them at 85 degrees C for 5 hours. The polymerization was advanced at 85 degrees C after dropping termination for 3 hours, and the hydrophilic copolymer solution D was obtained.

The example 5 (preparation of a hydrophilic copolymer) of preparation

Vinyl methyl ether-maleic-anhydride copolymer [VEMA-A106, Daicel Chemical Industries, Ltd. make, 37.2 % of the weight [of vinyl methyl ether], and 62.8 % of the weight of maleic anhydrides] 20g was distributed in ethanol 80g, several drops of hydrochloric acids were added, the reaction was performed at 70 degrees C for about 6 hours, and the hydrophilic copolymer solution E was obtained.

The example 6 (preparation of a hydrophilic copolymer) of preparation

Vinyl methyl ether-maleic-anhydride copolymer [VEMA-A106, Daicel Chemical Industries, Ltd. make, 37.2 % of the weight [of vinyl methyl ether], and 62.8 % of the weight of maleic anhydrides] 20g was distributed in methanol 80g, several drops of hydrochloric acids were added, the reaction was performed at 70 degrees C for about 6 hours, and the hydrophilic copolymer solution F was obtained.

The example 7 (preparation of a hydrophilic copolymer) of preparation

Vinyl methyl ether-maleic-anhydride copolymer [VEMA-A106, Daicel Chemical Industries, Ltd. make, 37.2 % of the weight [of vinyl methyl ether], and 62.8 % of the weight of maleic anhydrides] 20g was distributed in 80g of water, several drops of hydrochloric acids were added, the reaction was performed at 70 degrees C for about 10 hours, and the hydrophilic copolymer solution G was obtained.

The example 8 (preparation of a hydrophilic copolymer) of preparation

Styrene maleic anhydride copolymer [SMA-1000A, Elf Atochem North America, product [made from Inc.], 51.5 % of the weight [of styrene], and 48.5 % of the weight of maleic anhydrides] 20g was distributed in ethanol 80g, several drops of phosphoric acids were

added, the reaction was performed at 70 degrees C for about 10 hours, and the hydrophilic copolymer solution H was obtained.

The example 9 (preparation of a hydrophilic copolymer) of preparation

Styrene maleic anhydride copolymer [SMA-1000A, Elf Atochem North America, product [made from Inc.], 51.5 % of the weight [of styrene], and 48.5 % of the weight of maleic anhydrides] 20g was distributed in 80g of water, several drops of phosphoric acids were added, the reaction was performed at 90 degrees C for about 8 hours, and the hydrophilic copolymer solution I was obtained.

The example 10 (production of a support base) of preparation

After having applied, drying and making a bridge construct on polyester film with a thickness of 16 micrometers so that the thickness after drying an acrylic binder solution may be set to 5 micrometers, the nonwoven fabric of basis-weight 30 g/m² was laminated, and the support base was produced.

Progesterone 17.5g and [Coronate L and product made from Japanese Polyurethane] made from polyfunctional isocyanate 0.1g are added, it applied and dried and example 1 hydrophilic-property copolymer solution A100g was made to construct a bridge over the nonwoven fabric side of the support base which produced this in the example 10 of preparation so that the coverage after desiccation may serve as 50 g/m². Next, my YABA was used for the coating side acquired by doing in this way, propylene glycol was applied so that coverage might serve as 50 g/m², polyester film with a thickness of 38 micrometers which carried out one side exfoliation processing on this further was pasted together, and gel pharmaceutical preparation was produced.

Instead of the progesterone in example 2 example 1, gel pharmaceutical preparation was produced by the completely same actuation as an example 1 except having used nifedipine as pharmacological activity matter. Instead of the progesterone in example 3 example 1, the testosterone was used as pharmacological activity matter and gel pharmaceutical preparation was produced by the completely same actuation as an example 1 instead of polyfunctional isocyanate except having used [E-AX and Soken Chemical & Engineering make] made from polyfunctional epoxy system cross linking agent 1.0g.

Instead of the propylene glycol in example 4 example 1, gel pharmaceutical preparation was produced by the completely same actuation as an example 1 except having used the polypropylene glycol (molecular weight 400) as polyhydric alcohol.

Pindolol 17.5g, propylene glycol 105g, and [E-AX and Soken Chemical & Engineering make] made from polyfunctional epoxy system cross linking agent 2.0g are added, it applied and dried and example 5 hydrophilic-property copolymer solution B100g was

made to construct a bridge so that the coverage after drying to the nonwoven fabric side of the support base which produced this in the example 10 of preparation may serve as 75 g/m². Furthermore, polyester film with a thickness of 38 micrometers which carried out one side exfoliation processing was pasted together on this, and gel pharmaceutical preparation was produced.

Instead of the propylene glycol in example 6 example 5, gel pharmaceutical preparation was produced by the completely same actuation as an example 5 except having used the polyethylene glycol (molecular weight 400 [about]) as polyhydric alcohol.

Gel pharmaceutical preparation was produced by the completely same actuation as an example 1 except having set the addition of the progesterone in example 7 example 1 to 5.0g instead of 17.5g.

Gel pharmaceutical preparation was produced by the completely same actuation as an example 1 except having set the addition of the progesterone in example 8 example 1 to 24.5g instead of 17.5g.

Clonidine 30g, propylene glycol 100g, myristic acid isopropyl 5g, and ethylene glycol diglycidyl ether 0.1g are added, it applied and dried and example 9 hydrophilic property copolymer solution C100g was made to construct a bridge so that the coverage after drying to the nonwoven fabric side of the support base which produced this in the example 10 of preparation may be set to 50g/m². Furthermore, polyester film with a thickness of 38 micrometers which carried out one side exfoliation processing was pasted together on this, and gel pharmaceutical preparation was produced.

Instead of the hydrophilic copolymer solution C in example 10 example 9, the hydrophilic copolymer solution D was used and gel pharmaceutical preparation was produced by the completely same actuation as an example 9 instead of clonidine except having used lidocaine as pharmacological activity matter.

Instead of the hydrophilic copolymer solution C in example 11 example 9, the hydrophilic copolymer solution E was used and gel pharmaceutical preparation was produced by the completely same actuation as an example 9 instead of clonidine except having used estradiol as pharmacological activity matter.

Testosterone 10g and [E-AX and Soken Chemical & Engineering make] made from polyfunctional epoxy system cross linking agent 0.5g are added, it applied and dried and example 12 hydrophilic property copolymer solution E100g was made to construct a bridge over the nonwoven fabric side of the support base which produced this in the example 10 of preparation so that the coverage after desiccation may serve as 50 g/m². Next, my YABA was used for the coating side acquired by doing in this way, propylene

glycol was applied so that coverage might serve as 50 g/m², polyester film with a thickness of 38 micrometers which carried out one side exfoliation processing on this further was pasted together, and gel pharmaceutical preparation was produced.

Instead of the hydrophilic copolymer solution E in example 13 example 12, gel pharmaceutical preparation was produced by the completely same actuation as an example 12 except having used the hydrophilic copolymer solution F.

Instead of the hydrophilic copolymer solution E in example 14 example 12, gel pharmaceutical preparation was produced by the completely same actuation as an example 12 except having used the hydrophilic copolymer solution G.

Instead of the hydrophilic copolymer solution E in example 15 example 12, gel pharmaceutical preparation was produced by the completely same actuation as an example 12 except having used the hydrophilic copolymer solution H.

Instead of the hydrophilic copolymer solution E in example 16 example 12, gel pharmaceutical preparation was produced by the completely same actuation as an example 12 except having used the hydrophilic copolymer solution I.

Progesterone 17.5g and [Coronate L and product made from Japanese Polyurethane] made from polyfunctional isocyanate 0.1g are added, it applied and dried and example of comparison 1 hydrophilic-property copolymer solution A100g was made to construct a bridge over the nonwoven fabric side of the support base which produced this in the example 10 of preparation so that the coverage after desiccation may serve as 50 g/m². Next, polyester film with a thickness of 38 micrometers which carried out one side exfoliation processing was pasted together on this, and matrix type pharmaceutical preparation was produced.

Instead of the progesterone in the example 1 of example of comparison 2 comparison, matrix type pharmaceutical preparation was produced by the completely same actuation as the example 1 of a comparison except having used nifedipine as pharmacological activity matter.

Instead of the progesterone in the example 1 of example of comparison 3 comparison, the testosterone was used as pharmacological activity matter and matrix type pharmaceutical preparation was produced by the completely same actuation as the example 1 of a comparison instead of polyfunctional isocyanate except having used [E-AX and Soken Chemical & Engineering make] made from polyfunctional epoxy system cross linking agent 1.0g.

Instead of the hydrophilic copolymer solution A in the example 3 of example of comparison 4 comparison, the hydrophilic copolymer solution B was used and matrix type pharmaceutical preparation was produced by the completely same actuation as the

example 3 of a comparison instead of the testosterone except having used pindolol as pharmacological activity matter.

It blends 18.3% of the weight by making clonidine into solid content, and it applied and dried and the bridge was made to construct over an example of comparison 5 acrylic emulsion (made in loam & Haas, the ply mull N-580, 50 % of the weight of solid content) so that the coverage after drying to the nonwoven fabric side of the support base which produced this in the example 10 of preparation may become 50 g/m². Furthermore, polyester film with a thickness of 38 micrometers which carried out one side exfoliation processing was pasted together on this, and matrix type pharmaceutical preparation was produced.

Matrix type pharmaceutical preparation was produced by the completely same actuation as the example 5 of a comparison except having blended it 17.8% of the weight as pharmacological activity matter instead of the clonidine of the example 5 of example of comparison 6 comparison, having used lidocaine as solid content.

Matrix type pharmaceutical preparation was produced by the completely same actuation as the example 5 of a comparison except having blended it 19.4% of the weight as pharmacological activity matter instead of the clonidine of the example 5 of example of comparison 7 comparison, having used estradiol as solid content. To example of comparison 8 acrylic emulsion (made in [loam & Haas], ply mull N-580, 50 % of the weight of solid content) 100g Progesterone 25g, propylene glycol 105g, and polyfunctional epoxy system cross linking agent [E-AX, Soken Chemical & Engineering] 2.0g was added, to the nonwoven fabric side of the support base which produced this in the example 10 of preparation, it applied and dried so that the coverage after desiccation might be set to 50g/m², and polyester film with a thickness of 38 micrometers which carried out one side exfoliation processing on this was pasted together, and matrix type pharmaceutical preparation was produced.

Testosterone 10g and [E-AX and Soken Chemical & Engineering make] made from polyfunctional epoxy system cross linking agent 0.5g are added, it applied and dried and example of comparison 9 hydrophilic-property copolymer solution E100g was made to construct a bridge over the nonwoven fabric side of the support base which produced this in the example 10 of preparation so that the coverage after desiccation may serve as 50 g/m². Furthermore, polyester film with a thickness of 38 micrometers which carried out one side exfoliation processing was pasted together on this, and matrix type pharmaceutical preparation was produced.

Instead of the hydrophilic copolymer solution E in the example 9 of example of comparison 10 comparison, matrix type pharmaceutical preparation was produced by

the completely same actuation as the example 9 of a comparison except having used the hydrophilic copolymer solution F. Instead of the hydrophilic copolymer solution E in the example 9 of example of comparison 11 comparison, matrix type pharmaceutical preparation was produced by the completely same actuation as the example 9 of a comparison except having used the hydrophilic copolymer solution G. Instead of the hydrophilic copolymer solution E in the example 9 of example of comparison 12 comparison, matrix type pharmaceutical preparation was produced by the completely same actuation as the example 9 of a comparison except having used the hydrophilic copolymer solution H. Instead of the hydrophilic copolymer solution E in the example 9 of example of comparison 13 comparison, matrix type pharmaceutical preparation was produced by the completely same actuation as the example 9 of a comparison except having used the hydrophilic copolymer solution I. The skin radiographic examination of the pharmacological activity matter of pharmaceutical preparation was performed by the following approach. Drawing 2 is the sectional view of the equipment used for the skin radiographic examination of the pharmacological activity matter. In the thermostat 6 which kept water temperature at 37 degrees C, the length mold Francis mold cel 7 is installed. A cel is equipped with the abdomen extraction skin 8 which carried out depilating as transparency film with the animal clipper of the with a weights [150-170g] Wister system rat (male), and pharmaceutical preparation 9 is stuck on the skin. Transparency area is 2 1.76cm. Transparency side 10 is filled up with the phosphoric-acid buffer solution of pH7.2, and it agitates by the rotator 12 using a stirrer 11. With time, liquid is sampled from the sampling port 13, the abdomen extraction skin 8 of a rat is penetrated from pharmaceutical preparation 9 by HPLC (high performance chromatography), and the quantum of the concentration of the pharmacological activity matter which dissolved in the buffer solution is carried out. Measurement computes the amount of accumulation transparency of the pharmacological activity matter from the average repeatedly using the skin of ten Wister system rats 10 times.

It evaluated about the pharmaceutical preparation of the example 1 and example 4 which blended progesterone as example of evaluation 1 pharmacological activity matter, an example 7, an example 8, and the example 1 of a comparison. The amount of accumulation transparency of the progesterone of the gel pharmaceutical preparation of an example 1 After [1.5 hours] 0.0microg/cm², It was after [2 or 23.5 hours] 15.1microg/cm² of after [2 or 17.5 hours] 11.2microg/cm² of after [2 or 6 hours] 1.8microg/cm of after [3.5 hours] 0.4microg/cm, and after [2 or 21.5 hours] 14.0microg/cm of after [19.5 hours] 12.6microg/cm. The amount of accumulation

transparency of the progesterone of the gel pharmaceutical preparation of an example 4 After [1.5 hours] 0.4microg/cm², It was after [2 or 23.5 hours] 24.9microg/cm² of after [2 or 17.5 hours] 18.6microg/cm² of after [2 or 6 hours] 3.9microg/cm of after [3.5 hours] 1.4microg/cm, and after [2 or 21.5 hours] 23.2microg/cm of after [19.5 hours] 21.4microg/cm. The amount of accumulation transparency of the progesterone of the gel pharmaceutical preparation of an example 7 It was after [2 or 23.5 hours] 6.9microg/cm² of after [2 or 17.5 hours] 4.2microg/cm² of after [1.5 hours] 0.1microg/cm², and after [2 or 6 hours] 0.9microg/cm of after [3.5 hours] 0.3microg/cm, and after [2 or 21.5 hours] 5.8microg/cm of after [19.5 hours] 4.9microg/cm. The amount of accumulation transparency of the progesterone of the gel pharmaceutical preparation of an example 8 After [1.5 hours] 0.2microg/cm², It was after [2 or 23.5 hours] 23.9microg/cm² of after [2 or 17.5 hours] 17.1microg/cm² of after [2 or 6 hours] 3.1microg/cm of after [3.5 hours] 1.0microg/cm, and after [2 or 21.5 hours] 22.6microg/cm of after [19.5 hours] 20.0microg/cm. The amount of accumulation transparency of the progesterone of the matrix type pharmaceutical preparation of the example 1 of a comparison It was after [2 or 23.5 hours] 7.4microg/cm² of after [2 or 17.5 hours] 2.8microg/cm² of after [1.5 hours] 0.0microg/cm², and after [2 or 6 hours] 0.0microg/cm of after [3.5 hours] 0.0microg/cm, and after [2 or 21.5 hours] 6.0microg/cm of after [19.5 hours] 4.2microg/cm. A change of the amount of accumulation transparency of progesterone with time is shown in drawing 3 . The gel pharmaceutical preparation using this invention constituent of the example 1 containing polyhydric alcohol and an example 4 excels the matrix type pharmaceutical preparation of the example 1 of a comparison using the constituent which does not contain polyhydric alcohol in the skin permeability of progesterone so that it may see in this drawing. Moreover, each used propylene glycol as polyhydric alcohol, and if the amount of accumulation transparency of the progesterone of the matrix pharmaceutical preparation of the example 1 from which the addition of progesterone differs, an example 7, and an example 8 is measured, the amount of accumulation transparency has increased as what has many additions of progesterone. Moreover, although the addition of the progesterone of the gel pharmaceutical preparation of an example 7 is about 28.5% of an addition of the progesterone of the matrix type pharmaceutical preparation of the example 1 of a comparison, it turns out that the gel pharmaceutical preparation of an example 7 shows the amount of accumulation transparency of progesterone almost comparable as the matrix type pharmaceutical preparation of the example 1 of a comparison.

It evaluated about the pharmaceutical preparation of the example 2 and the example 2

of a comparison which blended nifedipine as example of evaluation 2 pharmacological-activity matter. The gel pharmaceutical preparation of an example 2 was 55.1microg/cm², and the matrix type pharmaceutical preparation of the example 2 of a comparison of the amount of accumulation transparency of the nifedipine of 23.5 hours after was 10.1microg/cm². A change of the amount of accumulation transparency of nifedipine with time is shown in drawing 4 . From this result, the matrix type pharmaceutical preparation of the example 2 of a comparison using the constituent with which the gel pharmaceutical preparation using this invention constituent of the example 2 containing polyhydric alcohol does not contain polyhydric alcohol shows excelling in the skin permeability of nifedipine.

It evaluated about the pharmaceutical preparation of the example 3 and the example 3 of a comparison which blended the testosterone as example of evaluation 3 pharmacological-activity matter. The gel pharmaceutical preparation of an example 3 was 81.9microg/cm², and the matrix type pharmaceutical preparation of the example 3 of a comparison of the amount of accumulation transparency of the testosterone of 23.5 hours after was 6.3microg/cm². A change of the amount of accumulation transparency of a testosterone with time is shown in drawing 5 . From this result, the matrix type pharmaceutical preparation of the example 3 of a comparison using the constituent with which the gel pharmaceutical preparation using this invention constituent of the example 3 containing polyhydric alcohol does not contain polyhydric alcohol shows excelling in the skin permeability of a testosterone.

It evaluated about the pharmaceutical preparation of the example 5 and example 6 which blended pindolol as example of evaluation 4 pharmacological-activity matter, and the example 4 of a comparison. The gel pharmaceutical preparation of an example 5 was 220microg/cm², the gel pharmaceutical preparation of an example 6 was 117microg/cm², and the matrix pharmaceutical preparation of the example 4 of a comparison of the amount of accumulation transparency of the pindolol of 23.5 hours after was 27microg/cm². A change of the amount of accumulation transparency of pindolol with time is shown in drawing 6 . From this result, the matrix type pharmaceutical preparation of the example 4 of a comparison using the constituent with which the gel pharmaceutical preparation using this invention constituent of the example 5 containing polyhydric alcohol and an example 6 does not contain polyhydric alcohol shows excelling in the skin permeability of pindolol. The result of evaluation is collectively shown in the 1st table.

[0010]

[Table 1]

[0011] As example of evaluation 5 pharmacological-activity matter, it evaluated about the pharmaceutical preparation of the examples 9-11 which blended clonidine, lidocaine, estradiol, and progesterone, and the examples 5-8 of a comparison. For the estradiol of 2,920microg/cm² and the gel pharmaceutical preparation of an example 11, the clonidine of the matrix type pharmaceutical preparation of 1.2microg/cm² and the example 5 of a comparison was [the clonidine of the gel pharmaceutical preparation of an example 9 / the lidocaine of 625microg/cm² and the gel pharmaceutical preparation of an example 10 / the lidocaine of the matrix type pharmaceutical preparation of 160microg/cm² and the example 6 of a comparison of the amount of accumulation transparency of the pharmacological activity matter 24 hours after application / cm] 2 1,350microg /. Estradiol was not detected about the matrix type pharmaceutical preparation of the example 7 of a comparison. Moreover, since propylene glycol carried out bleeding to the binder front face and adhesiveness was spoiled, the matrix type pharmaceutical preparation of the example 8 of a comparison did not evaluate. The result of evaluation is collectively shown in the 2nd table.

[0012]

[Table 2]

[0013] It turns out that the gel pharmaceutical preparation of the examples 9-11 produced from the constituent which contains the hydrophilic copolymer solution C which consists of 60 % of the weight of monomeric units which have a carboxyl group, and 40 % of the weight of vinyl system monomeric units in which other copolymerization is possible, and propylene glycol from the result of the 2nd table is excellent in the skin permeability of the pharmacological-activity matter compared with the matrix type pharmaceutical preparation of the examples 5-7 of a comparison produced from the constituent which does not contain polyhydric alcohol including an acrylic emulsion without the monomeric unit which has a carboxyl group. Moreover, since propylene glycol carried out bleeding of the pharmaceutical preparation of the example 8 of a comparison produced from the constituent containing the acrylic emulsion and propylene glycol whose monomeric unit which has a carboxyl group is less than 10% of the weight of an oleophilic copolymer to the binder front face, it is understood that it is required to make this hydrophilic copolymer construct a bridge in order to produce stable gel pharmaceutical preparation using the hydrophilic copolymer which has the monomeric unit which has a carboxyl group.

As example of evaluation 6 pharmacological-activity matter, it evaluated about the pharmaceutical preparation of the examples 12-16 which blended the testosterone, and the examples 9-13 of a comparison. The amount of accumulation transparency of the pharmacological activity matter 24 hours after application an example 12 -- 67.5microg/cm² and an example 13 -- 71.3microg/cm² and an example 14 -- 49.6microg/cm² and an example 15 -- 56.8microg/cm² and an example 16 -- 42.4microg/cm² and the example 9 of a comparison -- 7.8microg/cm² and the example 10 of a comparison -- 9.2microg/cm² -- For the example 11 of a comparison, 4.1microg/cm² and the example 12 of a comparison were [6.7microg/cm² and the example 13 of a comparison] 5.4microg/cm². The result of evaluation is collectively shown in the 3rd

table.

[0014]

[Table 3]

[0015] From the result of the 3rd table, the matrix pharmaceutical preparation of the examples 9-13 of a comparison using the constituent with which the gel pharmaceutical preparation of the examples 12-16 which contain propylene glycol as polyhydric alcohol does not contain polyhydric alcohol shows excelling in the skin permeability of a testosterone.

[0016]

[Effect of the Invention] By blending a lot of polyhydric alcohol, the gel pharmaceutical preparation constituent and gel pharmaceutical preparation of this invention raise the activity of the pharmacological activity matter in a base material, can enlarge a diffusion rate, can raise the skin transmission rate of the pharmacological activity matter, and can improve percutaneous absorption.

[Translation done.]

* NOTICES *

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.**** shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

DESCRIPTION OF DRAWINGS

[Brief Description of the Drawings]

[Drawing 1] Drawing 1 is the sectional view of one mode of the gel pharmaceutical preparation of this invention.

[Drawing 2] Drawing 2 is the sectional view of the equipment used for the skin radiographic examination of the pharmacological activity matter.

[Drawing 3] Drawing 3 is a graph which shows a change of the amount of accumulation transparency of progesterone with time.

[Drawing 4] Drawing 4 is a graph which shows a change of the amount of accumulation transparency of nifedipine with time.

[Drawing 5] Drawing 5 is a graph which shows a change of the amount of accumulation transparency of a testosterone with time.

[Drawing 6] Drawing 6 is a graph which shows a change of the amount of accumulation transparency of pindolol with time.

[Description of Notations]

1 Barrier Nature Base Material

2 Binder Layer

3 Porosity Base Material

4 Layer Which Consists of a Gel Pharmaceutical Preparation Constituent

5 Film for Exfoliation

6 Thermostat

7 Length Mold Francis Mold Gel

8 Abdomen Extraction Skin of Rat

9 Pharmaceutical Preparation

10 Transparency Side

11 Stirrer

12 Rotator

13 Sampling Port

[Translation done.]

THIS PAGE BLANK (USPTO)